



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
CURSO DE PSICOLOGIA

Transtorno Bipolar e o Uso de Estabilizadores do Humor: e os Problemas da Adesão

AMANDA AVILA CALMON NOGUEIRA DA GAMA

BRASÍLIA – DF
JULHO/2011

AMANDA AVILA CALMON NOGUEIRA DA GAMA

**Transtorno Bipolar e o
Uso de Estabilizadores do Humor: e os Problemas da Adesão**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário de Brasília como requisito
básico para a obtenção do grau de
Psicólogo da Faculdade de Ciências da
Educação e Saúde (FACES).

Professor-Orientador: Sérgio Henrique.

BRASÍLIA, JULHO/2011



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
CURSO DE PSICOLOGIA

Esta monografia foi aprovada pela comissão examinadora composta por:

A menção final obtida foi:

BRASÍLIA, JULHO/2011

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus queridos e amados pais, por todo incentivo e carinho, a minha sobrinha maravilhosa que sempre proporciona momentos tão divertidos, as minhas irmãs lindas, meu namorado que tanto tem me estimulado durante esta caminhada e meus grandes amigos que sempre estiveram me dando suporte.

Agradecimentos

À força maior que guia o universo.

Epígrafe

“Todo sistema de educação é uma maneira política de manter ou de modificar a apropriação dos discursos, com os saberes e os poderes que eles trazem consigo”.

Michael Foucault

Sumário

Resumo	viii
Introdução	10
Transtorno Bipolar.....	11
Neurônios Noradrenérgicos.....	14
Interações das Monoaminas: Regulação da Liberação de 5HT pela NA	15
Interações das Monoaminas: Regulação da Liberação de NA e DA pela 5HT.....	16
Sinalização Intracelular	16
Disfunção Mitocondrial	17
Neuroimagem Estrutural.....	18
Estabilizador do Humor.....	19
Lítio	20
Lítio e Ritmos Circadianos	23
Reações Adversas	24
Anticonvulsivantes Usados como Estabilizadores do Humor.....	26
Valproato	26
Mecanismo de Ação	28
Reações Adversas	29
Carbamazepina	31
Mecanismo de Ação	32
Reações Adversas	33
Aspectos Psicoterápicos	34
Considerações Finais	36

Resumo

Caracterizado por flutuações do humor que vão da mania a depressão o Transtorno Bipolar é responsável por grande prejuízo funcional, cognitivo e social além de ser um problema de saúde pública que oferece risco de mortalidade. Dois tipos serão estudados no presente trabalho: Transtorno Bipolar I que é caracterizado por ao menos um episódio maníaco seguido de Episódios Depressivos Maiores e o Transtorno Bipolar II que são períodos de Episódios Depressivos Maiores seguidos de ao menos um Episódio Hipomaníaco. Sem uma diferenciação apropriada o DSM-IV abrange muitos casos nesse espectro de transtorno dificultando o fechamento do diagnóstico e muitas vezes também a prática clínica. Apesar das diversas hipóteses como a interação das monoaminas e a disfunção mitocondrial sua fisiopatologia ainda permanece desconhecida. Com uma psicofarmacologia crescente e estudos ainda precários e pouco randomizados o mecanismo de ação das drogas aqui apresentadas também permanecem obscuros. Como é o caso do lítio que teve seu efeito antimaníaco descoberto pelo psiquiatra australiano John Cade em 1949. Sua investigação se dá quando injeta em cobaias urina de indivíduos maníacos e depois os compara com grupos de controle, pacientes esquizofrênicos e deprimidos. Na verificação todas as amostras de urinas mostraram-se bastante tóxicas e letais e as de pacientes maníacos mostraram-se ainda mais elevadas. Pesquisas têm demonstrado que algumas drogas com propriedades anticonvulsivantes apresentaram eficácia no tratamento de pessoas com transtorno bipolar como é o caso do valproato e da carbamazepina. Com o mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado esses anticonvulsivantes também apresentam uma lista de reações adversas. A não adesão ao tratamento do Transtorno Bipolar é bastante frequente. Muitas são as teorias para tentar explicar tal fenômeno como, por exemplo, a gama de efeitos colaterais que os medicamentos trazem. Tendo isso em vista a possibilidade de recaídas e de recorrência devido a descontinuação da medicação é grande. Estudos e pesquisas que avaliam o papel da psicoeducação e de terapias em parceria com o tratamento farmacológico ainda estão no início. Neste estudo o objetivo é fazer uma revisão bibliográfica dos últimos achados sobre tal patologia na tentativa de preencher alguma das diversas lacunas ainda existentes a respeito desse transtorno.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar, estabilizadores do humor, mecanismo de ação.

Responsável por ser uma das causas mais triviais de incapacidade entre jovens e adultos o Transtorno Bipolar permanece com sua fisiopatologia desconhecida (Berk 2009, citado em Kapczinski, Quevedo & Rosa, 2009). Outrora conhecida como psicose maníaco-depressiva faz-se rápido a alternância de humor podendo envolver características psicóticas e ideação suicida. Segundo a Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2002) o Transtorno Bipolar I é caracterizado por ao menos um episódio maníaco seguido de Episódios Depressivos Maiores enquanto que o Transtorno Bipolar II são períodos de Episódios Depressivos Maiores seguidos de ao menos um Episódio Hipomaníaco.

Com uma vasta sintomatologia e um amplo curso muitas são as teorias que tentam explicar a manifestação deste transtorno e suas interferências químicas no cérebro. Alterações neuroquímicas têm sido estudadas com muito afinco na tentativa de esclarecer essa patologia como é o caso da hipótese sobre as anormalidades em rotas de sinalização intracelular (Stahl, 2010).

Pesquisas demonstram que a regulação do humor abarca vários sistemas de neurotransmissão sendo que a maioria dos psicofármacos provavelmente não atue apenas sobre um sistema isoladamente, mas sim entre os vários que deste interagem (Kapczinski, Frey & Zannatto, 2004).

O tratamento farmacológico do Transtorno Bipolar tem tido consideráveis mudanças nos últimos anos principalmente com o uso de anticonvulsivantes como a carbamazepina e o ácido valpróico. Apesar de possuir evidências mais robustas a respeito de sua eficácia o lítio previne recaídas de mania com maior frequência que de depressão (Bowden et al., 2003, citado por Kapczinski et al., 2009). Apesar de não ter sido aprovado pelo *Foods and Drugs*

Administration, FDA, o divalproato tem mostrado maior tolerância a curto prazo enquanto que a carbamazepina parece ter fundamental papel no tratamento a longo prazo (Nasrallah, Ketter & Kalali, 2006 citado em Kapczinski et al., 2009).

O objetivo deste trabalho é refletir sobre as implicações biológicas e psicológicas do uso de estabilizadores do humor e seus problemas de adesão em pessoas com transtorno bipolar e seu manejo na psicologia em geral.

Transtorno Bipolar

O Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 2002) apresenta critérios diagnósticos dos Transtornos do Humor e dentro desta seção encontramos nosso foco de estudo, os Transtornos Bipolar I e o II que causam um prejuízo social, organizacional e funcional significativos além de grande risco de suicídio. No primeiro transtorno ocorre ao menos um episódio maníaco, aumento patológico do humor, ou misto, mania e depressão no mesmo período, normalmente seguidos de Episódios Depressivos Maiores. Já o Transtorno Bipolar II são períodos de Episódios Depressivos Maiores acompanhados por no mínimo um Episódio Hipomaníaco (duração e gravidade menores que na mania, lista de sintomas adicionais não inclui alucinações ou delírios). É importante ressaltar que esses episódios não podem ser decorrentes do uso de drogas, medicamentos ou mesmo uma condição médica geral.

De acordo com o mesmo manual, o período Depressivo Maior tem a duração mínima de duas semanas, falta de interesse em grande parte das atividades (anedonia), apetite sexual reduzido, declínio da energia, humor deprimido (em crianças e púberes pode ser irritável) e ao menos outros quatro sintomas como mudanças no apetite, sono, sentimento de culpa, ideias suicidas entre outros.

Episódios Maníacos são caracterizados por humor irritável ou expansivo acompanhado de outros sintomas como agitação, menos tempo de sono, grandiosidade com uma duração mínima de uma semana (APA, 2002).

A Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial da Saúde, OMS (2008), apresenta o Transtorno Afetivo Bipolar (F31) a partir do tipo do episódio atual que podem ser: depressivo (leve, moderado ou grave), maníaco, – subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos – hipomaníaco e mistos. Os períodos depressivos

leves e moderados são classificados por meio da presença ou não de sintomas somáticos enquanto os graves apresentam ou não sintomas psicóticos.

Kapczinski et al. (2009) afirmam que a diferença entre bipolar tipo I e II pode ser muito complexa. Os sintomas de hipomania e mania são quase os mesmos a não ser pela presença de psicose em mania. A distinção é marcada por uma incapacitação maior que requer, muitas vezes, hospitalização enquanto a hipomania normalmente aumenta o funcionamento. A depressão bipolar II pode ser sindrômica, sintomas que caracterizam uma doença, e subsindrômica sendo a característica mais proeminente dos indivíduos bipolares II; com frequência é uma depressão mista. Em pacientes deprimidos, um a cada dois desses pode ser bipolar do tipo II.

Carlson (2002) afirma que esse distúrbio atinge homens e mulheres em porcentagens similares e tem uma grande possibilidade de ser hereditário deixando explícito que tais transtornos possuem base fisiológica.

Busatto Filho (2006) mostra que pesquisas realizadas em gêmeos monozigóticos apresentam uma taxa duas a três vezes maiores para transtornos de humor do que em dizigóticos. O autor ainda estima, baseado em grande parte de pesquisas com gêmeos, que o transtorno bipolar tem aproximadamente 70% de herdabilidade.

Componentes endógenos como a genética não são as únicas influências possíveis segundo modelos etiológicos sobre o Transtorno Bipolar. Fatores ambientais, tais como base familiar e experiências traumáticas podem desencadear tais quadros clínicos (Busatto Filho, 2006).

Segundo Kapczinski et al. (2009), a suscetibilidade de um indivíduo que tenha parente de primeiro grau portador do Transtorno Bipolar desenvolver tal doença é aproximadamente dez vezes maior que o restante da população. Pesquisas com gêmeos homozigóticos apontam que a chance de desenvolver o transtorno em uma pessoa cujo gêmeo

idêntico tem a doença é de 67%. Tais dados deixam clara a contribuição genética na gênese dessa doença. Assim, uma vez que a herdabilidade do Transtorno Bipolar não é 100%, mostra-se a relevância da interação de fatores ambientais com a genética.

Apesar de sua fisiopatologia estar longe de ser inteiramente compreendida a neuroquímica vem recebendo destaque nos últimos 30 anos sobre seus achados a respeito do mecanismo de ação dos psicofármacos. No fim da década de 1950, a observação de antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO – monoaminoxidase - aumentam os níveis sinápticos tanto da noradrenalina quanto da serotonina. Em 1965, Schildkraut com a hipótese catecolaminérgica propôs uma diminuição de noradrenalina em nível sináptico como fator nos transtornos depressivos. Na mesma década, Coppen afirma que níveis deficientes de serotonina estavam relacionados à depressão (Busatto Filho, 2006).

O Transtorno Bipolar apresenta complexas manifestações fisiológicas e comportamentais culminando para que muitos estudos priorizassem as pesquisas cerebrais monoaminérgicas, distribuídas numa vasta região do córtex. A hipótese inicial afirmava que tanto a depressão quanto a mania eram desenroladas uma vez que as vesículas sinápticas não desempenhavam seu devido papel resultando em um contrabalanceamento (diminuição ou aumento) do neurotransmissor. Por ser um transtorno extremamente complexo e mostrar inúmeras apresentações clínicas, este modelo focado em apenas um sistema de neuromodulador ou neurotransmissor eram insuficientes (Kapczinski et al., 2004).

A hipótese trimonoaminérgica constituída pelos neurotransmissores noradrenalina, serotonina e dopamina, defende que vários sintomas do transtorno de humor estão relacionados com a disfunção de combinações destes três sistemas. Grande parte dos tratamentos atuais age sobre esses neurotransmissores (Stahl, 2010).

Neurônios Noradrenérgicos

A norepinefrina também chamada de noradrenalina (NA) é usada como neurotransmissor do neurônio noradrenérgico. A tirosina, aminoácido precursor da noradrenalina, utiliza-se de uma bomba de transporte ativo pra sua passagem do sangue ao sistema nervoso. Chegando ao interior do neurônio a tirosina é convertida em três enzimas: neste primeiro momento é a tirosina hidroxilase (TOH), a mais importante na síntese de noradrenalina e responsável também por limitar a velocidade da reação. A TOH é então convertida em dopa. No segundo momento a dopa descarboxilase (DDC) converte a dopa em dopamina (DA) que é um neurotransmissor dos neurônios dopaminérgicos e no caso dos noradrenérgicos é um precursor da noradrenalina. No terceiro momento a dopamina é convertida em noradrenalina, que será guardada nas vesículas até serem solicitadas e liberadas por impulsos nervosos, pela enzima dopamina β hidroxilase (DBH) (Stahl, 2010).

Duas são as enzimas que interrompem a ação da noradrenalina: monoamina oxidase (MAO) A ou B localizada principalmente nas mitocôndrias, responsáveis pela extração de energia dos nutrientes, no neurônio pré-sináptico; e a catecol-O-metil-transferase (COMT) encontrada fora do terminal nervoso pré-sináptico. Além das enzimas citadas, a bomba de transporte de NA não permite a ação da noradrenalina na sinapse apesar de não destruí-la (Stahl, 2010).

São vários os receptores de noradrenalina que regulam o neurônio noradrenérgico dentre eles o NET conhecido por transportar a noradrenalina assim como o VMAT2, um transportador vesicular de monoaminas que leva a noradrenalina no citoplasma do neurônio pré-sináptico às vesículas de armazenamento. Assim, a noradrenalina tem os seguintes receptores: $\alpha 1A$, $1B$, $1C$ ou $\alpha 2A$, $2B$, $2C$ ou até mesmo $\beta 1$, $\beta 2$ ou $\beta 3$. Apenas os $\alpha 2$ podem ser autoreceptores pré-sinápticos. Os receptores pós-sinápticos; $\alpha 1$, $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$; mudam seu lugar para noradrenalina nos receptores $\alpha 1A$, B ou C ; $\alpha 2A$, B , ou C ou $\beta 1$, 2 ou 3

em mudanças na transdução de sinais, na expressão de genes e em funções fisiológicas (Stahl, 2010).

Os receptores α_2 pré-sinápticos, tidos como autorreceptores já que regulam a saída de noradrenalina ou seja, desativando seu excesso de liberação agindo como regulador de *feedback* negativo, localizam-se no soma, no terminal axônico e nos dendritos vizinhos. Uma vez que estes receptores são estimulados as descargas não são mais efetuadas provavelmente para evitar excessos. Os psicofármacos visam copiar todo esse processo natural do neurônio noradrenérgico bem como os antagonistas do mesmo (Stahl, 2010).

De acordo com Kapczinski et al. (2004), pesquisas descrevem outra função do sistema noradrenérgico em períodos depressivos onde uma quantidade menor de noradrenalina e menos sensibilidade nos receptores α_2 são registrados em contraste com uma maior atividade desse neurotransmissor no estado maníaco.

Interações das Monoaminas: Regulação da Liberação de 5HT pela NA

Para Stahl (2010), tanto a noradrenalina quanto a serotonina (5HT) regulam neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos. A regulação dos neurônios serotoninérgicos pela 5HT é realizada por *feedback* negativo, ou seja, desativa sua própria liberação. Na regulação da 5HT pela noradrenalina existe tanto a inibição por *feedback* negativo nos receptores α_2 dos terminais axônicos, diminuindo a liberação de 5HT, quanto o *feedback* positivo – aumentando a velocidade da liberação de 5HT, em receptores α_1 da área somatodendrítica. Infere-se, portanto, que a depender da predominância de estimulação a noradrenalina controla bidirecionalmente a liberação de 5HT.

Interações das Monoaminas: Regulação da Liberação de NA e DA pela 5HT

Apenas por *feedback* negativo, a 5HT regula a liberação de noradrenalina sobre os receptores 5HT_{2A} ou 5HT_{2C}. A mesma regulação ocorre quanto à liberação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal nos receptores 5HT_{2A} dado pelas ações da 5HT no tronco cerebral (Stahl, 2010).

Stahl (2010) traz também que a inibição por 5HT_{2C} da liberação de dopamina no *nucleus accumbens* é regulada por um circuito separado. Assim, a 5HT age sobre os neurônios GABA no tronco cerebral, inibindo a projeção dopaminérgica mesolímbica quando ocupados os receptores 5HT_{2C}. Inibindo mais uma vez a liberação de dopamina no *nucleus accumbens*, a 5HT age sobre um segundo neurônio GABA que realiza uma projeção para o córtex pré-frontal desencadeando uma projeção glutamatérgica excitatória descendente ao neurônio dopaminérgico. Com isso nota-se que várias vias inter-reguladoras e interações de receptores entre os sistemas de neurotransmissão trimonoaminérgicos influenciam uns aos outros alterando a liberação de seu próprio neurotransmissor assim como o de outros.

Mesmo com as diversas alterações observadas nos neurotransmissores e suas interações, anormalidades nas rotas de sinalização intracelular estão relacionadas a várias alterações nos sistemas de neurotransmissão (Kapczinski et al., 2004).

Sinalização Intracelular

Kapczinski et al. (2004) explicam que demonstrações a respeito das anormalidades em rotas de sinalização intracelular estão relacionadas a alterações nos sistemas de neurotransmissão. O humor, o comportamento e a cognição dependem dos processos de transdução de sinais para o seu bom funcionamento. Diferentemente dos efeitos bioquímicos sobre os neurotransmissores na junção sináptica que levam questão de horas, a resposta

clínica depende de dias-semanas, o que evidencia a importância dos eventos intracelulares envolvidos na regulação da plasticidade celular e na expressão gênica na regulação do humor.

Proteínas G, moléculas envolvidas na transdução de sinais celulares, são fortes candidatas para algumas anormalidades no sistema neural uma vez que são responsáveis pela transdução de sinais de mais de 80% das moléculas de sinalização dentre eles neuromoduladores, hormônios e neurotransmissores. Duas pesquisas mostraram um aumento dessas proteínas nas regiões do córtex temporal, frontal e occipital em pacientes com Transtorno Bipolar. Outro estudo importante feito com marcadores periféricos também sugeriu alteração desta proteína em indivíduos com Transtorno Bipolar (Kapczinski et al., 2004).

Outra importante hipótese de estudo relaciona a mitocôndria com o Transtorno Bipolar indicando que mudanças nos genes que codificam funções mitocondriais podem estar alterados em pessoas com o transtorno. Lembrando que a disfunção mitocondrial está relacionada a alterações cognitivas, memória e aprendizado, e ao envelhecimento precoce, anormalidades mitocondriais podem estar associadas à deterioração clínica observadas em alguns indivíduos com Transtorno Bipolar (Kapczinski et al., 2009).

Disfunção Mitocondrial

As mitocôndrias são conhecidas principalmente pela produção de energia através da fosforilação oxidativa, processo metabólico de síntese de ATP através da energia que é liberada pelo transporte de elétrons na cadeia respiratória. Esta organela é responsável por outras importantes atividades como o tamponamento de excesso de Ca^{+2} intracelular e regulação da cascata de apoptose celular, morte celular programada. A relação da mitocôndria com a fisiopatologia do Transtorno Bipolar foi proposta por um grupo chamado Tadafumi Kato depois de diversos estudos que utilizavam espectroscopia por ressonância magnética

com fósforo-31 (31P-MRS), que demonstraram significativa diminuição de fosfocreatina, importante molécula de creatina no depósito de energia no músculo esquelético, no córtex pré-frontal de pacientes com Transtorno Bipolar. Estudos recentes mostraram que alterações no metabolismo energético em determinadas regiões pré-frontais e no hipocampo estão associados ao Transtorno Bipolar (Kapczinski et al., 2009).

Uma importante ferramenta utilizada para tentar descrever o Transtorno Bipolar e possíveis alterações cerebrais do mesmo é a neuroimagem que tem tido considerável avanço com o uso da ressonância magnética nuclear. É focada em algumas estruturas cerebrais nas quais perturbações fisiopatológicas são responsáveis por algumas sintomatologias do Transtorno Bipolar (Kapczinski et al., 2009).

Neuroimagem Estrutural

Muitas pesquisas que estudaram o volume cerebral total e o grau de atrofia cortical não encontraram diferenças significativas entre o grupo controle e o de pessoas com Transtorno Bipolar enquanto outro estudo baseado na relação inversa entre idade e volume de massa cinzenta cerebral, sugeriu possível perda neuronal induzida pela patologia (Machado-Vieira, Bressan, Frey & Soares, 2005).

A redução no córtex pré-frontal é dito por Machado-Vieira et al. (2005) como um dos achados mais consistentes nas topografias cerebrais de pessoas com Transtorno Bipolar. O alargamento de ventrículos, mudanças no volume da amígdala e hipocampo também são relatados nestes achados. Em 1990 foram realizadas pesquisas que demonstraram hiperintensidade de substância branca subcortical em pacientes bipolares estimando-se assim uma capacidade três vezes maior desses indivíduos apresentarem lesões nessa substância.

Stahl (2010) relata que na depressão ocorre uma diminuição da atividade do córtex pré-frontal dorsolateral, ligada a sintomas cognitivos, e aumento da atividade do córtex pré-frontal ventromedial, ligada a sintomas emocionais, e da amígdala.

Alterações na estrutura cerebral de pessoas com Transtorno Bipolar mostraram-se inconsistentes. Analisando dados de 26 estudos de ressonância magnética que utilizava o delineamento manual que incluía 404 indivíduos com o transtorno, datados entre 1990 e 2003, relatou que diante das várias estruturas subcorticais e corticais há evidências para o alargamento do ventrículo lateral direito no Transtorno Bipolar (McDonald et al., 2004, citado em Kapczinski et al., 2009).

Para Kapczinski et al. (2009), é possível que o critério de inclusão de várias pesquisas aliado a heterogeneidade do Transtorno Bipolar possa explicar a diversidade nos achados. Condições que podem afetar a estrutura cerebral de pessoas bipolares tais como o abuso de álcool e drogas, uso de psicofármacos, idade entre outros são variáveis que deveriam ser avaliadas e locadas em subgrupos específicos de sujeitos.

A seguir será revisado uma dessas condições, fármacos usados no tratamento do Transtorno Bipolar, e suas principais implicações gerais.

Estabilizador do Humor

Segundo Stahl (2010) estabilizador do humor era o medicamento que tratava a mania e impedia sua recorrência. Ultimamente esse conceito tem-se definido de diversas maneiras como “alguma coisa que age como o lítio”, “antipsicótico atípico usado no tratamento do Transtorno Bipolar” ou “anticonvulsivante usado para tal transtorno” e no caso dos depressivos são considerados como “desestabilizadores do humor”. Assim, autoridades reguladoras sugerem outra expressão para tratar das drogas para o Transtorno Bipolar uma

vez que existem medicamentos que tratam qualquer uma das quatro fases distintas do transtorno ou até mesmo todas elas.

Um estabilizador do humor é definido por: ser eficaz em estados mistos, na mania, tratar depressão aguda bipolar, diminuir a frequência e a magnitude de recorrências maníacas e/ou depressivas, não agravar mania nem depressão, não iniciar mudanças de humor nem ciclagem rápida (Kapczinski et al., 2009).

Permanecendo como padrão ouro no tratamento, o lítio continua sendo o agente que possui mais evidência sobre sua manutenção e tratamento no Transtorno Bipolar (Kapczinski et al., 2009).

Lítio

Apesar de não ter conseguido isolar o elemento, o lítio foi descoberto em 1817 pelo químico Johan August Arfwedson durante um estudo sobre o mineral petalita conhecido também como castorita. Seu uso oral em sais de lítio foi introduzido por Alfred Garrod em 1863 para o tratamento da gota ou “diátese de ácido úrico”. Em 1880, John Aulde e Carl Lange atentaram para o tratamento de sintomas depressivos com o auxílio dos sais de lítio (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

No início do século XX, esse metal era utilizado como tonificante e antiepilético enquanto o brometo de lítio era indicado como um hipnótico. Nos anos 40 o sal de cozinha foi substituído pelo cloreto de lítio na intenção de melhorar o sabor da comida para pessoas restritas a dietas com baixo teor de cloreto de sódio. Tal feito resultou em relatos de toxicidade deste metal alcalino levando a descrença sobre sua eficácia profilática (Passareli, 1987).

Em 1949, o psiquiatra australiano John Cade descobre no lítio seu efeito antimaniaco. Ele defendia que quadros maníacos se davam devido a um excesso de um

metabólito circulante enquanto episódios depressivos ocorriam pela deficiência do mesmo. O psiquiatra também afirmava que pacientes maníacos eliminavam através da urina esse metabólito. Para investigar melhor, Cade injeta em cobaias urina de pacientes maníacos comparando com grupos de controle, pacientes esquizofrênicos e deprimidos. Em sua verificação final todas as amostras de urinas mostraram-se bastante tóxicas e letais, no entanto, a de indivíduos maníacos mostraram um índice ainda mais elevado. Para um estudo mais detalhado sobre a urina de pessoas maníacas John adiciona um metal ao ácido úrico e o escolhido é o urato de lítio. Tal procedimento trouxe uma degradação da toxicidade da substância injetada além de um efeito tranquilizante manifestado pelas cobaias (Schou, 1980, citado em Cabral, 1982).

Devido à descoberta de Cade sobre as ações sedativas dos sais de lítio e estudos clínicos de Schou em 1950, a psiquiatria moderna passa a utilizar-se do lítio para o tratamento do transtorno bipolar (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Na década de 1960, grande parte da Europa e a Austrália aderiram ao lítio para o tratamento da mania. Seu uso no Brasil só teve força após 1970 quando o mesmo foi aprovado nos Estados Unidos (Passareli, 1987). Seus efeitos na redução de atividade físicas de roedores foi descoberto durante um estudo sobre ácido úrico quando sua finalidade era de apenas aumentar a solubilidade de alguns fármacos usados no devido experimento (Fernandes & Leal, 2002).

Pertencente ao Grupo 1A da tabela periódica, esse cátion monovalente de origem natural é quimicamente semelhante ao sódio, porém mais tóxico que este. Dentre os metais alcalinos é o que possui maior energia de hidratação, o que lhe proporciona direto acesso ao transporte de sódio (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Existem algumas hipóteses quanto ao seu mecanismo de ação, dentre eles seus vários locais de transdução de sinais e os receptores de neurotransmissores. Joep et al (1996), Soares

e Mallinger (1996), Soares e Mallinger (1997), citados em Soares (2004) focam em suas teses na via do fosfoinositol como um possível sítio na disfunção do transtorno bipolar. Amostras de cérebros de pessoas mortas levantaram a hipótese de um possível aumento da atividade na via do fosfoinositol durante a fase maníaca. Utilizando-se do método de quantificação plaquetária desenvolvido por Alan Mallinger e pacientes bipolares já tratados com o carbonato de lítio, Soares documentou uma disfunção na via fosfoinositol de indivíduos bipolares, inferindo-se assim pelo o tratamento com o lítio, o que sugeriu a participação desta via no mecanismo de ação do lítio e possivelmente também na própria fisiopatologia do transtorno bipolar.

Graeff e Guimarães (2005) alegam que em animais de laboratórios o lítio bloqueia sinais comportamentais de receptores dopaminérgicos. Assim, seu efeito antimaníaco estaria possivelmente envolvido em uma diminuição da neurotransmissão dopaminérgica. Produzindo alterações também no sistema serotoninérgico, o lítio aumenta principalmente no hipocampo a liberação de serotonina ao mesmo passo que diminui o número de receptores 5HT2 elevando a resposta pós-sináptica de receptores 5HT1A. Quanto à noradrenalina, o lítio minimiza a estimulação da adenilciclase mediada por receptores beta-adrenérgicos o que tende a diminuir também o número de receptores α_2 .

Graeff e Guimarães (2005) ainda argumentam que, mesmo essas monoaminas estando relacionadas aos efeitos da mania e depressão em pacientes com transtorno bipolar, elas não explicam a estabilização do humor. Quanto a isso, alternativas têm sido propostas envolvendo a interação do lítio com segundo mensageiros. O lítio freia o aumento de atividade da adenilato ciclase, produzida por determinados neurotransmissores, diminuindo também a formação de AMPc (adenosina monofosfato cíclico que é uma molécula fundamental na transdução de sinal de uma célula). Apesar desta relação de diminuição e o efeito terapêutico do lítio não serem comprovados, especula-se que esteja relacionado com os

efeitos adversos do medicamento. O hormônio antidiurético minimiza a excreção renal de água já que eleva a permeabilidade dos túbulos coletores, o que é mediado por específicos receptores que envolvem o aumento de AMPc. A poliúria relatada pelo tratamento com o lítio é decorrente da inibição deste efeito.

Seja qual for a ação do lítio, ele se mostrou eficaz em episódios maníacos e na prevenção deles e em menor escala em episódios depressivos. É fato que o lítio foi o primeiro psicofármaco eficaz no tratamento de manutenção de qualquer transtorno psiquiátrico o que abriu caminho para a alegação de diversas outras drogas nas últimas décadas (Stahl, 2010).

Outra hipótese viável subjacente à desregulação que ocorre no Transtorno Bipolar diz respeito ao distúrbio dos ritmos biológicos e estudos relatam que o lítio pode retardar fases desse ritmo (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Lítio e Ritmos Circadianos

A mudança nos ritmos circadianos, ritmos biológicos num ciclo de 24 horas, mostra uma diminuição global na amplitude, provavelmente atribuída à instabilidade das fases e à tendência ao avanço de fase que é visível no estágio REM do sono (movimento rápido dos olhos) e na temperatura basal referente ao ciclo sono-vigília. Foi observado que o lítio atua como um diminuidor das oscilações circadianas não apenas nos seres humanos como também em demais espécies (Klemfuss & Kripke, 1989, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Estudos de Lewy, Sack e Miller (1987) indicaram uma super sensibilidade à diminuição induzida pela luz nos níveis plasmáticos noturnos de melatonina, neuro-hormônio produzido pela glândula pineal e tem como função regular o sono, em indivíduos bipolares. Wever (1979) sugere então um marca-passo mais sensível aos ciclos circadianos a fim de mostrar um maior avanço de fase ao período intrínseco mais lento do oscilador circadiano. Seggie et al. (1989) observaram uma sensibilidade aumentada à luz em indivíduos

bipolares do sexo masculino que faziam o uso crônico de lítio. Esse aumento provocado pelo lítio no limiar de adaptação ao escuro pode estar relacionado aos efeitos da adenilato ciclase, converte ATP no segundo mensageiro AMP cíclico (Carney et al., 1987, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Faz-se importante relatar sobre os efeitos colaterais mais comumente relatados que podem levar frequentemente a não adesão ao tratamento prolongado com o lítio.

Reações Adversas

Usado na forma de carbonato de lítio este possui um estreito índice terapêutico, medida usada na Farmacologia que relaciona a dose necessária da droga para produção do efeito desejado/esperado com a que produz um efeito indesejado. A toxicidade e os efeitos colaterais mostram-se progressivamente mais visíveis nas doses que acarretam níveis séricos mais elevados (Jefferson et al., 1987, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Para Fernandes & Leal (2002), grande parte dos efeitos secundários desaparecem com a continuação do tratamento, exceto o tremor nas mãos. Sua contraindicação é para pacientes com problemas renais, cardíacos ou condições físicas que limitem o enfermo à introdução de íons deste metal no organismo. No período gestacional o lítio tem efeito teratogênico, desenvolvimento de anomalias no feto, podendo ocasionar no bebê fenda palatina e anomalias cardiovasculares, uma vez que o lítio é excretado no leite materno.

Segundo Guilherme (2003), o feto é atingido diretamente pelo lítio uma vez que a droga atravessa facilmente a placenta em concentrações equivalentes ao do sangue materno.

Varriano (2002) apresenta que a probabilidade da terapia com o lítio causar malformações tem sido investigada desde a década de setenta com base em registros médicos onde mães receberam o medicamento durante o primeiro trimestre de gestação. Apesar de revelarem risco substancial de desenvolvimento de anomalias, tais estudos apresentaram

falhas quanto às coletas de dados e não levando em consideração alguns fatores e variáveis relevantes. Muitos autores não recomendam o aleitamento materno quando a mãe está fazendo tratamento à base de lítio uma vez que pode implicar em toxicidade neonatal (Guilherme, 2003, citando Robinson Stewart, 1986; Beers, Berkow, 2000; Ernst, Goldeberg, 2002).

Para Stahl (2010), os efeitos colaterais do lítio mais conhecidos incluem sintomas gastrointestinais, queda de cabelo, ganho de peso, sedação, acne, tremor, prejuízo da cognição e falta de coordenação além de efeitos a longo prazo na tireoide e nos rins. Devido a complicações, como o ganho de peso, o lítio pede monitoramento metabólico que incluem índice de massa corporal, triglicerídeos entre outros. Uma das melhores maneiras de se utilizar tal fármaco é manter as doses acima dos níveis terapêuticos limiares, no entanto, abaixo dos níveis de efeitos colaterais.

Kapczinski et al. (2009) trazem como inconvenientes associados ao uso do lítio seu início lento de ação, o limitado efeito antimaníaco, a não disponibilidade em formulações parenterais, possíveis interações farmacológicas e efeitos adversos relacionados ao sistema endócrino e renal.

As pessoas que possuem uma predisposição de obter uma má resposta ao lítio são as que apresentam: número de episódios prévios, três ou mais nos últimos três anos (Solomon et al., 1995, citado em Kapczinski et al., 2009); ciclagem rápida – associada com o hipotireoidismo e ao uso de antidepressivos (Gastó & Blanch, 1997, citado em Kapczinski et al., 2009) estado misto (Post et al., 1989, citado em Kapczinski et al., 2009); transtorno da personalidade (Kutcher, Marton & Korenblum, 1990, citado em Kapczinski et al., 2009).

Anticonvulsivantes Usados como Estabilizadores do Humor

Muitas pesquisas realizadas nas últimas décadas demonstraram que algumas drogas com propriedades anticonvulsivantes têm mostrado eficácia no tratamento agudo e profilático de pessoas com transtorno bipolar, principalmente aquelas que não respondem de modo adequado ao lítio ou que mostram intolerância ao último (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

O tratamento do Transtorno Bipolar têm tido considerável mudança com o uso de anticonvulsivantes como o valproato, a carbamazepina, a lamotrigina em associação ou substituição do lítio. A indústria farmacêutica tem considerável interesse na área do Transtorno Bipolar assim desempenha um papel na sustentação de seu uso amplo o que tem proporcionado mudanças levando a diferentes opções e recomendações de tratamento com psicofármacos (Moreno, Moreno, Soares & Ratzke, 2005).

Valproato

Esse ácido carboxílico simples foi sintetizado em 1882 nos Estados Unidos por Burton e usado como um solvente orgânico. Em 1963 na França Meunier descobre por acaso as propriedades antiepilépticas da droga sendo introduzido neste país como um anticonvulsivante em 1967 (Schatzberg & Nemeroff, 2002). Nos anos 60 a carbamazepina é difundida no Japão onde obtiveram os primeiros relatos da eficácia de anticonvulsivantes no tratamento do Transtorno Bipolar e as teorias para tentar justificar tal feito como, por exemplo, o fenômeno de kindling (Moreno et al., 2005).

Esta teoria do kindling, que significa gravetos em inglês, é um fenômeno na epilepsia e foi descoberto em 1967 por Graham Goddard que estava estudando em rato o processo da aprendizagem. Foi verificado que a estimulação elétrica nos ratos mesmo sendo baixa podia causar convulsão. Algumas semanas depois Goddard descobriu que os ratos tiveram essa

convulsão apenas quando o estímulo era aplicado o que os levou a crer que seus cérebros tornaram-se mais sensíveis a cargas elétricas, mesmo baixas, e que mesmo depois de alguns meses do experimento essas cobaias poderiam convulsionar novamente quando estimuladas. Anos depois se descobriu que este kindling era de possível obtenção através de drogas. As evidências de tal modelo em pessoas com epilepsia motivou o estudo de outros anticonvulsivantes apesar de nem todos terem mostrado eficácia (Moreno et al., 2005).

O divalproato de sódio é escolhido no tratamento adjunto de múltiplas convulsões, crises de ausência, ou até mesmo crises parciais complexas. Não mostrando diferença na sua eficácia este psicofármaco pode ser usado na forma ácida como o ácido valpróico, sal como valproato de sódio, ou o composto ácido-sal (divalproato de sódio) com um índice mais baixo de descontinuação e maior tolerância gastrointestinal (Zarate et al., 1999, citado em Tung & Moreno, 2002).

Aprovado pelo *Food and Drugs Administration*, FDA, e pelo Ministério Público Brasileiro para o tratamento de episódios maníacos associados ao Transtorno Bipolar, em ensaios controlados (Bowden, Brugger & Swann, 1994; McElroy, Keck, & Pope, 1992), o valproato apresentou superioridade em relação ao placebo e comparável ao haloperidol e ao lítio no tratamento de mania aguda por um intervalo curto. Dos 134 indivíduos, 71 que receberam a medicação tiveram moderada ou acentuada diminuição dos sintomas maníacos agudos (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

A combinação de valproato com antipsicóticos tem mostrado eficiência. Baker e colaboradores (2002), em estudos para estados mistos e mania, relataram que indivíduos que recebiam valproato e olanzapina em comparação com indivíduos que estavam tomando apenas o valproato apresentaram uma redução dos sintomas de depressão mais significativa segundo a escala Hamilton de depressão. Tais relatos inferem que o valproato pode ser efetivo

na diminuição de sintomas depressivos em pessoas em estados mistos ou mania (Kapczinski et al., 2009).

A farmacologia do valproato de sódio está associada a sua capacidade de potencializar o GABA (ácido gama-aminobutírico) (Tung & Moreno, 2002). Vários são os efeitos dessa medicação, mas seus mecanismos de ações epiléticas e estabilizadoras do humor ainda continuam apenas como hipóteses e teorias (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Mecanismo de Ação

Uma das teorias sobre a eficácia do valproato traz a relação entre alterações periféricas ou centrais do GABA, principal neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, e a fisiopatologia dos transtornos de humor (Tung & Moreno, 2002, citando Petty, 1995). Uma pesquisa realizada por Maes, Calabrese, Jayathilake, Meltezer, 1997, mostrou que o uso por 3 semanas do ácido valpróico elevava a neurotransmissão serotoninérgica central em indivíduos maníacos sugerindo então que a droga poderia restaurar as atividades baixas de serotonina e GABA e que tais mecanismos estariam de acordo com sua eficácia nos transtornos afetivos (Tung & Moreno, 2002).

Ichikawa e Meltzer (1999, citado em Machado-Vieira et al., 2005) defendiam a hipótese de que o divalproato de sódio elevaria os níveis pré-frontais de dopamina pela estimulação dos receptores 5HT1A, o que também foi observado com a clozapina.

De acordo com a hipótese colinérgica, o transtorno bipolar teria relação com o desequilíbrio do sistema colinérgico (acetilcolina, seus receptores e o aparato enzimático responsável por sua síntese e degradação) em que a mania seria um estado hipocolinérgico em relação à atividade monoaminérgica (Shiah & Yatham, 2000, citado em Machado-Vieira et al., 2005).

Pesquisas sugerem que o valproato exerce efeitos epiléticos pela diminuição de influxo de sódio e aumento da excreção de potássio (Schatzberg & Nemeroff, 2002). Outra corrente defende sobre a capacidade do valproato, assim como o lítio, de regular pelos fatores de transcrição da família AP-1 a expressão de subgrupos de genes (Chen, Yuan, Jiang, Huang, Manji, 1999, citados em Tung & Moreno, 2002).

Estudos a respeito da toxicidade do valproato e seus efeitos colaterais também têm tido significativa importância na comunidade médica e acadêmica. Normalmente este psicofarmaco tem tido uma boa tolerância, favorável perfil de efeitos colaterais quando comparado aos demais anticonvulsivantes e pouca incidência de efeitos adversos (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Reações Adversas

Entre 6% e 45% das pessoas que utilizam a medicação apresentam algum efeito colateral. Normalmente a indicação é a ingestão da droga próxima ao horário das refeições, mas sintomas como náusea, anorexia, indigestão e dispepsia costumam ocorrer nas primeiras semanas (Balfour & Bryson, 1994, citado em Tung & Moreno, 2002). Tais questões são mais frequentes com o valproato de sódio e o ácido valproico do que com o divalproex de sódio com revestimento (Wilder, et al., 1983, citados em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

O aumento da transaminase hepática, pancreatite hemorrágica aguda e agranulocitose, diminuição ou ausência de granulócitos ou leucócitos granulados, também são efeitos colaterais do medicamento (Schatzberg & Nemeroff, 2002). No entanto, casos de pancreatite hemorrágica, normalmente fatais, são raros e podem ter início com sintomas relacionados à irritação gástrica ou efeitos no SNC (Banerjee, Patel & Grainger, 1989, citado em Tung & Moreno, 2002).

Segundo Davis, Peters e McTavish (1994), 59% dos usuários de valproato reclamam do aumento de peso provocado por um aumento de apetite (apesar de não ser um fator limitante para o uso da droga uma vez que grande parte desses fármacos causa ganho de peso). Diminuir o consumo de calorias é uma das sugestões para evitar tal desconforto (Tung & Moreno, 2002).

Alterações neurológicas, principalmente sedação e tremor nas mãos que pode ser controlado com diminuição da dose ou tratamento com β -bloqueadores, são pouco frequentes e normalmente com uma repercussão baixa. A queda de cabelo, que pode ser transitória pode também ser reduzida usando multivitamínicos que contenham zinco e selênio (Hurd, Van Rinsvelt & Wilder, 1984, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Assim como outros anticonvulsivantes a teratogenicidade como a espinha bífida, defeito na formação do tubo neural é relatado em 1% a 2% dos casos de gravidez de pacientes que usam o valproato (Davis et al., 1994, citado em Tung & Moreno, 2002). É considerado pelo *Food and Drugs Administration*, FDA, uma droga de classe D em virtude de risco fetal humano. Algumas orientações médicas para pacientes no período gestacional seriam: diminuir a dosagem, preparação para liberação controlada do medicamento, dividir mais o número de ingestões da mesma (Tung & Moreno, 2002).

Por se tratar de uma droga segura na superdosagem, existe caso de recuperação do coma em concentrações séricas do fármaco acima de 2.000 μ g/mL. As concentrações séricas do valproato têm sido reduzidas por hemoperfusão e hemodiálise (Rimmer & Richens, 1985, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Anticonvulsivantes como a carbamazepina também tem tido importantes respostas clínicas no tratamento do Transtorno Bipolar. Este derivado do iminostilbene é eficaz em convulsões máximas por eletrochoque a dosagens não tóxicas (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Carbamazepina

Descoberta pelo químico Walter Schindler, em 1953, quando este estava à procura de um antipsicótico semelhante à clorpromazina, desta investigação surgiu uma molécula estruturalmente parecida com esta batizada como carbamazepina. Inserida no mercado em 1962, era um anticonvulsivante usado para neuralgia trigeminal, patologia do nervo trigêmeo causando dores intensas. No final dos anos 60, suas propriedades antiepiléticas passaram a ser utilizadas mostrando, assim, sua eficácia em crises convulsivas parciais (Gouvinhas, Pereira & Pereira, 2005). Em 1971, no Japão, obteve-se o primeiro relato a respeito de seus efeitos terapêuticos em indivíduos bipolares (Takezaki & Hanaoka, 1971, citados em Schatzberg & Nemeroff, 2002). O retardo do uso da carbamazepina na América do Norte foi devido sua associação a discrasias sanguíneas, alterações envolvendo os elementos celulares do sangue. Depois de evidenciar que tal efeito adverso era muito raro a *Food and Drugs Administration*, FDA, aprovou, em 1974, seu uso como antiepilético para adultos, em 1978, para crianças acima de 6 anos e, em 1987, foi aprovada para qualquer idade (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Assim como o ácido valpróico, o divalproato de sódio, o lítio e a própria carbamazepina são medicamentos classificados como estabilizadores do humor uma vez que são responsáveis pela manutenção do humor sem ser unicamente antidepressivas ou sedativas (Moreno et al., 2005). As indicações desses fármacos são para episódios maníacos e hipomaníacos uma vez que o uso de antidepressivos em pacientes com transtorno bipolar pode desencadear crises de euforia e os sedativos crises depressivas (Santin, Ceresér & Rosa, 2005).

Frequentemente usada como alternativa ou até mesmo adjuvante do lítio, a carbamazepina não tem a aprovação da *Food and Drugs Administration*, FDA, para o

tratamento do Transtorno Bipolar. Até hoje, nenhum dos efeitos psicotrópicos foi ligado às hipóteses levantadas sobre seu mecanismo de ação, assim como se seus efeitos antiepiléticos são os mesmos que suas propriedades estabilizadoras do humor (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Mecanismo de Ação

A carbamazepina é responsável por reduzir a descarga repetitiva de alta frequência de potenciais de ação além de diminuir a transmissão de impulsos excitatórios em neurônios não polarizados através do bloqueio de canais de sódio voltagem dependentes (Oswald & Guimarães, 2001).

Para Schatzberg & Nemeroff (2002), uma das diversas ações da carbamazepina são seus efeitos sobre a transmissão pós-sináptica e sináptica uma vez que a esse medicamento muda as concentrações, receptores e segundo mensageiro dos neurotransmissores e o metabolismo. A carbamazepina se liga a receptores para adenosina agindo como antagonista dos mesmos.

Sugere-se, também, que a carbamazepina estimula o hormônio antidiurético propagando ações como efeitos antidepressivos, anticolinérgicos, antiarrítmicos (tratamento de arritmias do coração) e miorelaxante (relaxamento muscular) (Gouvinhas et al., 2005).

Através da inibição de potenciais de ação, a carbamazepina exerce potencial de ação neuronal GABAérgica inibindo então vários sistemas de neurotransmissão, passando a funcionar como um depressor do Sistema Nervoso Central. Já a diminuição da descarga de glutamato e estabilização das membranas neuronais parecem estar ligadas aos seus efeitos antiepiléticos (Araújo, Silva & Freitas, 2010).

Por apresentar ação colinérgica, a carbamazepina pode desencadear casos de glaucoma e confusão mental em usuários idosos. Assim, faz-se necessário o controle hematológico antes e após o tratamento devido suas reações adversas (Gouvinhas et al., 2005).

Reações Adversas

A carbamazepina apresenta um perfil de reações adversas favoráveis quando comparada ao lítio, outros antiepiléticos e antipsicóticos, além de estar associada a um grau menor de problemas na memória que o lítio (Andrews, Schweitzer & Marshall, 1990, citado em Schatzberg & Nemeroff, 2002).

É comum no início do tratamento e em pessoas mais velhas ocorrerem alguns efeitos colaterais no sistema nervoso como: cefaleia (dor de cabeça), vertigem (tontura), sonolência, fadiga, ataxia (perda de coordenação motora), diplopia (visão dupla) além de alguns distúrbios gastrointestinais como: diarreias, vômitos e náuseas (Araújo, Silva & Freitas, 2010).

Efeitos teratogênicos devido a exposição no primeiro trimestre podem acarretar em defeitos no tubo neural (reduzidas pelo tratamento com altas doses de ácido fólico antes do nascimento da criança), hipoplasia das unhas dos dedos da mão, defeitos craniofaciais, e retardo no desenvolvimento (Schatzberg & Nemeroff, 2002).

Apesar de o tratamento farmacológico ser crucial no Transtorno Bipolar uma das maiores dificuldades é a adesão ao tratamento. Fica claro que fatores ligados aos medicamentos em geral, aos médicos e também aos próprios pacientes estão presentes nessa luta. A psicoeducação e estratégias terapêuticas focam em propostas para uma maior adesão ao tratamento (Santin et al., 2005).

Aspectos Psicoterápicos

As taxas de não adesão ao tratamento do Transtorno Bipolar podem chegar a 47% em algum estágio deste período e a 52% num intervalo de dois anos. Em recorrência de períodos de mania, 60% dos indivíduos apresentaram um mês antes de sua hospitalização algum descuido ou falha na utilização da medicação. O número de hospitalizações, suicídios e episódios depressivos também aumenta com a falta de adesão ao tratamento farmacológico. Pessoas que fazem o uso do lítio podem permanecer em tratamento por apenas seis meses segundo os mesmos dados estatísticos (Greenhouse, Meyer & Johnson, 2000, citado em Santin, Ceréser & Rosa, 2005).

Muitos são os fenômenos que tentam explicar essa não adesão (negar a doença, tratamento profilático bastante demorado e com o risco de ocorrer reações adversas) e as abordagens terapêuticas podem vir a aumentar a adesão. Algumas intervenções como a psicoeducação e diferentes abordagens terapêuticas mostraram números favoráveis à adesão ao tratamento. Pesquisas clínicas foram responsáveis por elucidar significativas mudanças entre grupos controle e os que receberam intervenção. No último grupo houve significativa diminuição de recaídas, maior tempo para o aparecimento de sintomas, diminuição do período passado em hospitais além de melhorar a autoestima dos pacientes (Colom et al., 2003).

Para Pery e seus colaboradores (1999, citados por Kapczinski et al., 2009), os objetivos mais importantes do tratamento no Transtorno Bipolar são: adesão – explicar aos usuários sobre a possibilidade de recaídas e de recorrência devido a descontinuação da medicação; conversar com o paciente e seus familiares visando a melhor relação custo-benefício do tratamento; buscar um bom desempenho nas atividades sociais e ocupacionais da pessoa em questão; ficar atento a sinais de recorrências como mudança de humor, aumento da ansiedade, mudanças no sono, sintomas psicóticos entre outros; conscientizar a pessoa com

Transtorno Bipolar sobre sua doença e suas medicações e envolver a família neste processo; promover um estilo de vida saudável; ajudar na elaboração de estratégias que visem diminuir o estresse uma vez que o mesmo pode vir a desencadear episódios depressivos.

Existem evidências que levam a inferir que intervenções de psicoeducação e terapias em parceria com a farmacologia são promissoras no tratamento do Transtorno Bipolar. Pesquisas que avaliam este papel que a psicoterapia tem desenvolvido ainda estão em fase inicial e algumas questões ainda devem ser levadas em conta para novos estudos como, por exemplo: utilização de ensaios clínicos randomizados e amostras significativas, avaliação das abordagens terapêuticas nos diferentes tipos e estágios do Transtorno Bipolar, padronização de critérios diagnósticos (Knapp & Isolan, 2005).

Considerações Finais

De acordo com Laranjeira, Zaleski & Ratto (2004), o Transtorno Bipolar apresenta altas taxas de comorbidades, mais de uma patologia diagnosticada em um mesmo indivíduo, sendo o abuso de substâncias e os transtornos ansiosos os mais comuns entre eles. De acordo com o *Epidemiological Catchment Area*, o uso de substâncias em pessoas com Transtorno Bipolar I é de 61% e de 48% em indivíduos com Transtorno Bipolar II apresentando uma taxa mais elevada do que a da população geral que varia entre 10% e 20%. Muitas foram as teorias para tentar explicar tal fato, como: o abuso de substâncias e álcool como uma tentativa de medicação, isso poderia ser um sintoma do transtorno, é o que desencadeia tal patologia, possuem o mesmo fator de risco ou têm a mesma predisposição. Para Sonne e Brady (1999) citados pelos autores acima, o efeito kindling pode ser intensificado pelo álcool e a cocaína.

Para Kapczinski et al. (2009), apesar da prevalência de comorbidades no Transtorno Bipolar, deve-se levar em conta as limitações das classificações diagnósticas e da fisiopatologia. Alguns autores defendem que os sintomas de comorbidades (uso de drogas, ansiedade, abuso de álcool entre outros) deveriam ser agregados aos sintomas do Transtorno Bipolar. Lembrando que, segundo Sanches, Assunção e Hetem (2005), as comorbidades são de transtorno e doenças e não de sintomas.

Os avanços nas pesquisas e estudos sobre o Transtorno Bipolar ainda mostram-se bastante precários e com muitas lacunas, como é o caso dos mecanismos de ação dos três medicamentos aqui apresentados que ainda permanecem desconhecidos. O que implica em dizer que não se sabe se o fármaco funciona e se realmente ajuda no desequilíbrio químico que por sinal também não foi comprovado até os dias de hoje. A neuroimagem foi capaz de

mostrar que existem mudanças no cérebro, mas suas inferências quanto a isso continuam sendo meras hipóteses que podem definir a vida de um sujeito.

Algumas diretrizes servem para guiar a conduta no tratamento do Transtorno Bipolar. A APA têm três níveis de recomendação acerca disso: I – sólida evidência, II – evidência moderada e III – tem como base circunstâncias individuais. Sendo assim tem-se o seguinte para a manutenção do transtorno: depois de período de mania (I); em bipolar II (II); utilização de valproato e lítio (I); utilização de carbamazepina e lamotrigina (II); deve ser dada a continuidade ao tratamento para tratar episódios agudos (I); pode adicionar intervenções psicossociais (I). De acordo com a APA o valproato e o lítio apresentam melhores evidências apesar de também ser possível a utilização da lamotrigina, da oxcarbazepina e carbamazepina (Kapczinski et al., 2009).

Outro grande questionamento é sobre o DSM – IV, que se mostrou bastante confuso e pouco esclarecedor a respeito das diferenças sobre as classificações das doenças enquanto a autora fazia o presente trabalho. A distinção entre a hipomania e mania é bastante tênue e limítrofe, assim como a definição acerca dos estados mistos o que pode ocasionar em dificuldades no diagnóstico.

Tal questão levou à reflexão sobre a deficiência do atual sistema de classificação e diagnóstico e sua base que determina e cataloga os transtornos e síndromes. Devido a todo histórico da psiquiatria e manicômios, dos dados meramente estatísticos e não científicos, existem correntes que afirmam que o DSM não passa de um marketing da medicina e da indústria farmacêutica que visam à contenção química e o enriquecimento como uma forma de política. Szasz (2010) afirma que psiquiatras usam o manual de transtornos mentais para estigmatizar e controlar as pessoas. Um exemplo clássico usado pelo autor diz respeito a quando os escravos, no sul, buscavam a liberdade e, em 1851, por este ato, eles eram diagnosticados com uma doença chamada drapetomania. Assim, todo comportamento ou o

desvio do mesmo não pode ser considerado um transtorno ou doença. Cabe ressaltar que o DSM – IV apresenta diversas limitações, portanto cabe ao bom e ético profissional saber usá-lo cautelosamente.

A falta de instrução e acompanhamento muitas vezes representa um grande obstáculo no tratamento de manutenção e adesão. Acompanhamentos médicos por parte de todos os profissionais de saúde devem ter um investimento maior visando uma conscientização dos pacientes e familiares a respeito de sua doença e seus tratamentos.

Referências

- APA. (2002) *Manual de Publicação da American Psychological Association*. 4ª Edição. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Araújo, D., Silva, H. & Freitas, R. (2010). Carbamazepina: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 7(4), 30-45.
- Bussato, G. (2006). *Fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos*. São Paulo. Atheneu.
- Cabral, M. A. A. (1982) *Algumas considerações sobre o uso do lítio numa clínica psiquiátrica ligada a um hospital-escola, na cidade de Campinas – SP*. Disponível em: <http://cutter.unicamp.br/document/?code=000060006&fd=y>. Acesso em: 05 abr. 2011.
- Carlson, N., (2002). *Fisiologia do comportamento*. São Paulo. Manoele.
- Colom, F., Vieta, E., Martí nez-Ara ´n, A., Reinares, M., Goikolea, J., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon, G. & Corominas, J. (2003). A Randomized Trial on the Efficacy of Group Psychoeducation in the Prophylaxis of Recurrentes in Bipolar Patients whose Disease is in Remission. *Arch Gen Psychiatry* 60. 402-407.
- Fernandes, A. S. G. & Leal, A. C. (2002) *Lítio e sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva*. Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia de Lisboa. Disponível em: <http://www.ordembilogos/Biologias/N4.html>. Acesso em: 10 abr. 2011.
- Graeff, F., & Guimarães, F. (2005). *Fundamentos da psicofarmacologia*. São Paulo. Atheneu.
- Guilherme, M. (2003) *Estudo do comportamento da prole de ratas tratadas com lítio*. Tese de mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
- Gouvinhas, C., Pereira, J. & Pereira, L. (2005) *Carbamazepina - Toxicologia e Análises Toxicológicas*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
- Kanapp, P. & Isolan, L. (2005) Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 32 (1), 98-104.
- Kapczinski, F., Frey, B. N. & Zannatto, V. (2004). Fisiopatologia do transtorno afetivo bipolar: o que mudou nos últimos 10 anos? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo. 26(3).
- Kapczinski, F., Quevedo, J. & Rosa, R. A. (2009) *Transtorno bipolar: teoria e clínica*. Porto Alegre. Artmed.
- Laranjeira, R., Zaleski, M., & Ratto, L. (2004) *Comorbidades psiquiátricas: uma visão global*. *Comorbidades - J. Bras. Dep. Quim*. São Paulo. ABEAD.

- Machado-Vieira, R., Bressan, R. A., Frey, B. & Soares, J. C. (2005). As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 32 (1), 28-33.
- Moreno, R. A., Moreno, D. H. & Ratzke, R. (2005). Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Revista Psiq. Clínica*. 32, 39-48.
- OMS (2008) *Organização mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde*. 7ª Edição. Edusp
- Oswald, W. & Guimarães, S. (2001). *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Editora Porto. Lisboa.
- Passareli, M. M. (1987). *Saliva como controle terapêutico do lítio*. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo.
- Sanches, R., Assunção, S., & Hetem, L. (2005). Impacto da comorbidade no diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar. *Revista. Psiq. Clínica*. 32(1), 71-77.
- Santin, A., Ceresér, K. & Rosa, A. (2005). Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Revista Psiq. Clínica*. 32, 105-109.
- Schatzberg, A., & Nemeroff, C. (2002). *Fundamentos da psicofarmacologia clínica*. Rio de Janeiro. Guanabara
- Soares, J. C. (2004). *Alterações na via intracelular do fosfoinositol: implicações para a fisiopatologia do transtorno bipolar e mecanismo de ação do lítio*. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/4265>. Acesso em: 05 abril 2011
- Stahl, S. M. (2010) *Psicofarmacologia – bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 3 ed. Editora Guanabara.
- Szasz, T. S. (2010). *The Myth Of Mental Illness Revised Edition*. Perennial Books.
- Tung, T., & Moreno, R. (2001) O papel do divalproato de sódio no tratamento dos transtornos de humor: eficácia, tolerabilidade e segurança. *Revista Psiq. Clínica*. 29(1), 42:53
- Varriano, A. (2002). *O impacto da exposição perinatal ao lítio sobre emocionalidade e depressão em ratos*. Tese de mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas.